



L'aspirine en prévention primaire chez les patients diabétiques

Rev Med Suisse 2010; 6: 244-8

D. Fumeaux
M.-E. Becerra
J. Philippe
M. Louis-Simonet

Drs David Fumeaux
et Maria-Elisa Becerra
Pr Martine Louis-Simonet
Service de médecine interne générale
Pr Jacques Philippe
Service d'endocrinologie, diabétologie
et nutrition
Département de médecine interne
HUG, 1211 Genève 14
David.Fumeaux.hcuge.ch

Aspirin as primary prevention for diabetic patients

Several meta-analysis support the prescription of aspirin for primary prevention of cardiovascular events in patients at risk. Though diabetics are particularly prone to these complications, a review of the literature shows that they have fewer benefits from the protective effects of such treatment. In these patients, controlling dyslipidemia, blood pressure and glycemia remains the main aim. Prescription of aspirin, in combination with an already existing medication, should not be solely based on the presence of diabetes, but on the overall risk profile of the patient, as well as his motivation.

Chez les patients à risque, plusieurs méta-analyses s'accordent pour recommander la prescription d'aspirine en prévention primaire des événements cardiovasculaires. Si les diabétiques sont particulièrement à risque de telles complications, les données de la littérature montrent qu'ils bénéficient moins des effets protecteurs de ce traitement. Chez ces patients, le contrôle de la dyslipidémie, de la tension artérielle et de la glycémie restent prioritaires. Une prescription d'aspirine, s'ajoutant à un traitement déjà contraignant, ne doit pas se faire sur la seule présence du diabète, mais en considérant le profil global du patient ainsi que sa motivation.

INTRODUCTION

Aujourd'hui, dans notre pays, le diabète touche une personne de plus de quinze ans sur vingt, et sa prévalence augmente fortement avec l'âge (13% des hommes et 9% des femmes de plus de 75 ans).¹ Il est grevé d'une morbidité et mortalité cardiovasculaires importantes puisqu'elles sont deux à quatre fois plus élevées que celles de la population générale et sont similaires à celles des patients qui ont une maladie coronarienne avérée.² De plus, une analyse récente de la cohorte de Framingham montre que la proportion de maladies cardiovasculaires attribuable au diabète est en augmentation sur les cinquante dernières années.³

Les bénéfices de l'aspirine en prévention secondaire, c'est-à-dire chez les patients avec maladie athéromateuse avérée, ne sont plus à démontrer.⁴ Cependant, la question reste ouverte de savoir si tout patient diabétique doit bénéficier d'une telle prescription, indépendamment de ses autres facteurs de risque cardiovasculaire. En prévention primaire, l'American Diabetes Association recommande de prescrire de l'aspirine à tout patient diabétique de plus de 40 ans, ou présentant un facteur de risque cardiovasculaire additionnel,⁵ alors que les recommandations australiennes le préconisent chez tout patient diabétique ne présentant pas de contre-indications.⁶ Dans notre pays, en l'absence d'études suffisantes, la Société suisse d'endocrinologie et diabétologie recommande la prescription d'aspirine (75 à 325 mg/j) en prévention primaire, aux sujets diabétiques de plus de 30 ans, en présence d'un deuxième facteur de risque cardiovasculaire.⁷ Cependant, les données à l'origine de ces recommandations proviennent d'études sur des populations plus générales, ayant inclus des proportions variables de patients diabétiques. Comme nous allons le voir, leur application au sous-groupe diabétique doit être évaluée avec prudence.

ASPIRINE ET PRÉVENTION PRIMAIRE

Bien validée en prévention secondaire, l'aspirine reste discutée en prévention primaire. Les méta-analyses récentes,⁸⁻¹⁰ portant sur plus de 90 000 patients sans maladie cardiovasculaire documentée, démontrent qu'un traitement d'aspirine (50 à 500 mg/j) réduit la fréquence des événements coronariens majeurs, sans



effet sur la mortalité vasculaire. Elles démontrent cependant une augmentation significative des complications hémorragiques (tableau 1).

Tenant compte des risques et bénéfiques, la plupart des recommandations actuelles proposent l'aspirine en prévention primaire, pour les patients à risque cardiovasculaire élevé (> 10% à dix ans), après prise en compte des contre-indications et du désir du patient.¹¹ La méta-analyse récente parue dans *The Lancet*¹⁰ émet des doutes sur cette stratégie, suggérant que les patients à haut risque d'événement coronarien sont également plus exposés aux complications hémorragiques. Ces données sont cependant analysées avec prudence par les éditorialistes eux-mêmes. Elles confirment la nécessité de bien évaluer les contre-indications, mais ne devraient pas conduire, pour l'instant, à un changement radical d'attitude.

APPLICATIONS À LA POPULATION DIABÉTIQUE

Les études de prévention primaire chez les patients diabétiques sont rares, l'essentiel des données provenant des analyses de sous-groupes des études précitées.

En particulier, le Primary Prevention Project, essai de prévention primaire chez des patients avec facteurs de risque, montre qu'un traitement d'aspirine de 300 mg par jour réduit les événements cardiovasculaires majeurs de 41% chez les patients non diabétiques mais seulement de 10% chez les patients diabétiques.¹² Les auteurs évoquent une puissance insuffisante de l'étude, cette dernière ayant été stoppée prématurément en raison de nouvelles données démontrant les bénéfices clairs de l'aspirine pour les autres catégories de patients.

Les dernières méta-analyses de l'Antithrombotic trialists' collaboration sont également importantes. La première, réalisée en 2002 et ayant inclus 5126 patients diabétiques,⁴ montre qu'en préventions primaire ou secondaire, l'aspirine tend à diminuer de manière non significative la survenue d'événements vasculaires. La plus récente,¹⁰ ciblée spécifiquement sur la prévention primaire, confirme ces données: elle rapporte, pour les patients diabétiques sous aspirine, une diminution non significative des événements

vasculaires graves (OR: 0,88; IC: 0,67-1,15), malgré un taux d'événements basal trois à quatre fois plus élevé que dans la population générale.

Jusqu'à aujourd'hui, on ne disposait d'aucune étude évaluant spécifiquement l'effet de l'aspirine en prévention primaire chez le patient diabétique. L'étude ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study),¹³ réalisée dans les années 80, fournissait déjà des données importantes, mais incluait une population mixte de patients diabétiques en préventions primaire et secondaire (7 à 8% de maladie coronarienne et 9 à 10% de claudication intermittente). Il s'agissait d'un essai randomisé et contrôlé évaluant l'efficacité de l'aspirine (650 mg/j contre placebo) chez 3711 patients diabétiques présentant une rétinopathie, avec un suivi moyen de cinq ans. Cette étude n'a pas démontré d'effet significatif de l'aspirine sur les principaux événements, tels la mort d'origine cardiovasculaire, les infarctus fatals ou non, les accidents vasculaires cérébraux fatals ou non.

Récemment, et pour la première fois, une étude japonaise a évalué de manière contrôlée l'effet d'un traitement d'aspirine (80 à 100 mg/j) chez plus de 2000 patients diabétiques sans maladie cardiovasculaire documentée.¹⁴ Elle n'a montré aucune différence significative sur la survenue des événements athéro-thrombotiques totaux. Sa puissance était cependant limitée, en raison d'un taux d'événements plus bas qu'attendu dans le groupe contrôle (6,7%). Les auteurs l'attribuent à une meilleure prise en charge des autres facteurs de risque et à une moindre incidence des complications vasculaires dans la population japonaise.

Finalement, l'étude POPADAD (Prevention of Progression of Arterial Disease and Diabetes) s'est intéressée à l'effet d'un traitement d'aspirine et d'antioxydants contre placebo, chez environ 1300 diabétiques de plus de 40 ans avec comme seule atteinte vasculaire supposée, une insuffisance artérielle périphérique asymptomatique (index cheville/bras inférieur < 0,99).¹⁵ Aucune différence significative n'a été démontrée sur la mortalité cardiovasculaire, ou sur la survenue d'événements combinés (mortalité cardiovasculaire, infarctus et accidents vasculaires cérébraux non fatals, amputations).

En résumé, et contrairement à la population générale à

Tableau 1. Effets de l'aspirine en prévention primaire sur différents événements cardiovasculaires

(Adapté de réf.¹⁰).

Événements cliniques	Odds ratio	Intervalles de confiance (%)	P
• Événements coronariens majeurs*	0,82	0,75-0,90 (95)	0,00002
– Infarctus du myocarde non fatals	0,77	0,67-0,89 (99)	
– Mortalité d'origine coronarienne	0,95	0,78-1,15 (99)	
• AVC de tout type	0,95	0,85-1,06 (95)	0,4
• Mortalité d'origine vasculaire	0,97	0,87-1,09 (95)	0,7
• Événements vasculaires sérieux**	0,88	0,82-0,94 (95)	0,0001
• Complications			
– Saignements extracrâniens majeurs	1,54	1,30-1,82 (95)	0,00001
– AVC hémorragiques	1,32	1,00-1,75 (95)	0,05

AVC: accident vasculaire cérébral.

*Infarctus du myocarde, mort d'origine coronarienne ou mort subite.

**Mortalité d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde et accident vasculaire non fatals.

Tableau 2. Etudes et méta-analyse sur la prescription d'aspirine chez les patients diabétiques					
Etudes	PPP ¹²	ATC ¹⁰	ETDRS ¹³	JPAD ¹⁴	POPADAD ¹⁵
Nombre de patients diabétiques	1031	3818	3711	2439	1276
Type de patients	Sans maladie CV documentée	Sans maladie CV documentée	Avec rétinopathie	Sans maladie CV documentée	Avec maladie artérielle périphérique asymptomatique
Dose journalière d'aspirine	100 mg	50 à 500 mg	650 mg	81 ou 100 mg	100 mg
Placebo	Non	Certains	Oui	Non	Oui
Durée moyenne de suivi (années)	3,6		5	4,4	6,7
End point	Evénements CV*	Evénements CV*	Mort de toute cause	Tout événement athéro-thrombotique**	Evénements CV*
Résultats					
- hazard ratio	0,90	0,88	0,91	0,80	0,98
- intervalle de confiance	0,50-1,62 (95%)	0,67-1,15 (99%)	0,75-1,11 (99%)	0,581,10 (95%)	0,76-1,26 (95%)
- p	0,71		0,24	0,16	0,86

CV: cardiovasculaire.
 *Mortalité vasculaire, infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral non fatals.
 **Mort subite, mortalité d'origine cardiovasculaire ou de cause aortique, infarctus du myocarde non fatal, angor instable, angor d'effort nouveau, accident vasculaire cérébral ischémique ou hémorragique, accident ischémique transitoire, dissection aortique, maladie artérielle périphérique.

haut risque cardiovasculaire, aucune étude n'a démontré d'effet bénéfique de l'aspirine chez les patients diabétiques en prévention primaire (tableau 2). Cette différence clinique majeure pourrait trouver son explication dans le développement des connaissances physiopathologiques récemment acquises sur le diabète et son risque thrombogène.

DIABÈTE ET RISQUE THROMBOGÈNE

Les complications macro-vasculaires sont liées à l'athérogenèse, qui résulte d'interactions complexes entre les plaquettes, les cellules endothéliales et l'environnement plasmatique (figure 1). Chez les patients diabétiques, plusieurs facteurs interagissent avec ces voies de signalisation complexes.

D'une part, l'insulino-résistance est associée à un état pro-coagulant, lié à l'augmentation de certains facteurs plasmatiques (fibrinogène, facteur von Willebrand) et à une diminution de l'activité fibrinolytique. D'autre part, l'insulino-résistance et l'hyperglycémie créent une dysfonction plaquettaire multifactorielle (renouvellement augmenté, fluidité membranaire diminuée, affinité augmentée pour certains agonistes et protéines d'adhésion) et diminuent la production de facteurs anti-agrégants (prostacycline et monoxyde d'azote).¹⁶ L'ensemble résulte en une hyper-réactivité plaquettaire associée à une augmentation des événements vasculaires (figure 2).

Du point de vue thérapeutique, l'effet de l'aspirine s'exerce par l'acétylation irréversible de la cyclo-oxygénase plaquettaire, diminuant la production de thromboxane A₂ à l'effet pro-agrégant. Chez le patient diabétique, l'hyperglycémie interagirait directement avec ce mécanisme. De plus, le renouvellement plaquettaire augmenté et la persistance de nombreux phénomènes pro-agrégants indépendants de la voie de la cyclo-oxygénase contribuent également à la moindre efficacité de l'aspirine chez ces patients.¹⁷

Ces données confirment la nécessité d'intervenir sur d'autres cibles. En particulier, il reste à définir la place des antagonistes du récepteur à l'ADP (clopidogrel, prasugrel)

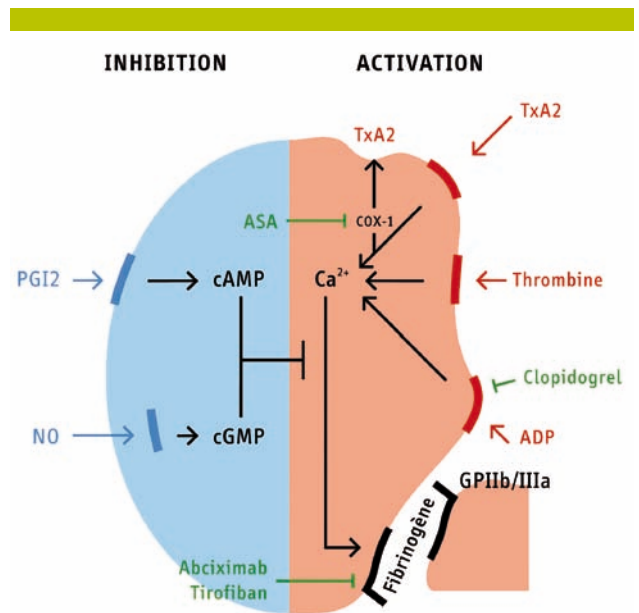


Figure 1. Agrégation plaquettaire et cibles de certains anti-agrégants

L'agrégation plaquettaire résulte d'un équilibre entre facteurs pro-agrégants (à droite) et anti-agrégants (à gauche) :

- la thromboxane A₂ (TxA₂) synthétisée par la cyclo-oxygénase (COX-1), la thrombine et l'ADP stimulent l'expression des récepteurs GPIIb/IIIa qui, par l'intermédiaire du fibrinogène, vont lier les plaquettes entre elles ;
- la prostacycline (PGI₂) et le monoxyde d'azote (NO), produits par les cellules endothéliales, limitent cette activation par l'intermédiaire du cAMP et cGMP respectivement.

L'aspirine (ASA) inhibe la COX-1. Le clopidogrel est un antagoniste du récepteur de l'ADP. L'abciximab et le tirofiban sont des inhibiteurs directs du récepteur GPIIb-IIIa.

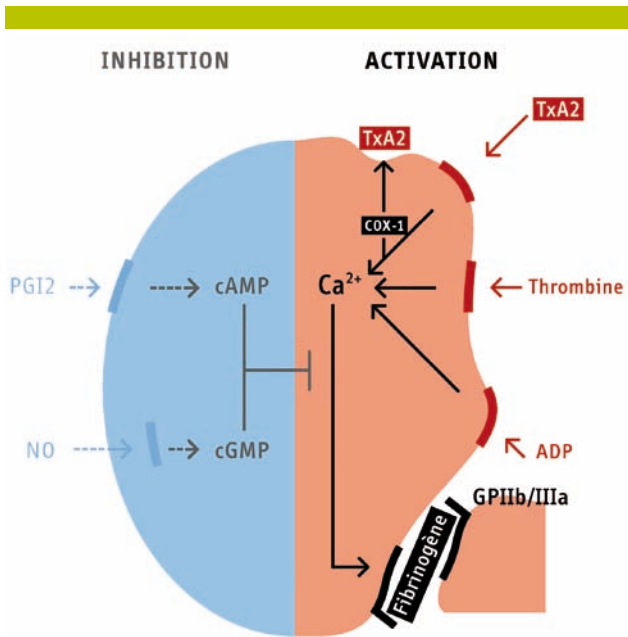


Figure 2. Quelques anomalies de l'agrégation plaquettaire chez le diabétique

L'hyperglycémie interagit avec l'acétylation de la cyclo-oxygénase (COX-1) par l'aspirine, conduisant à une augmentation des taux de thromboxane A₂ (TxA₂).
La production des facteurs anti-agrégants, prostacycline (PGI₂) et monoxyde d'azote (NO) est diminuée.
L'état inflammatoire est associé à une augmentation du fibrinogène.

en prévention primaire chez les patients diabétiques. Quant aux anti-GP IIb/IIIa (abciximab, tirofiban), leur action sur la voie finale commune de l'agrégation plaquettaire les rend particulièrement intéressants mais leur utilisation se limite à une administration intraveineuse dans les syndromes coronariens aigus.

PRISE EN CHARGE GLOBALE DU DIABÈTE

Diminuer la survenue des complications macro- et micro-vasculaires chez nos patients diabétiques reste complexe et nécessite une prise en charge globale. Si les limites d'un contrôle glycémique trop strict ont récemment été démontrées,¹⁸⁻²⁰ la prise en charge des autres facteurs de risque cardiovasculaire reste primordiale. L'étude HOT (Hypertension Optimal Treatment) montre que, chez les patients diabétiques, un contrôle de la tension artérielle (TA) plus strict (TA diastolique ≤ 80 mmHg) est associé à une diminution significative des événements cardiovasculaires majeurs; ceci suggère que chez ces patients, un mauvais contrôle de la tension pourrait réduire le bénéfice de l'aspirine.²¹

Le traitement par statine a également amélioré le pronostic de nos patients, expliquant en partie le faible taux d'événements cardiovasculaires dans les études récen-

tes.¹⁴⁻¹⁵ Les auteurs de l'étude POPADAD mentionnent des taux moyens de cholestérol total à 4,3 mmol/l en 2007, contre 6 mmol/l en 1996.¹⁵ Leur effet additionnel anti-inflammatoire semble jouer un rôle particulièrement important dans la population diabétique.²²

Ainsi, dans une stratégie de prévention primaire, si la prescription d'aspirine ne semble pas indiquée pour tout patient diabétique, elle se doit d'intégrer systématiquement le risque cardiovasculaire global du patient dont le calcul est accessible sur le site du Groupe suisse de travail lipides et athérosclérose (GSLA : www.agla.ch). Finalement, deux études sont actuellement en cours et ont pour objectif d'évaluer spécifiquement l'effet de l'aspirine auprès d'une population diabétique sans maladie cardiovasculaire documentée. L'étude ACCEPT-D est la première à étudier l'effet additionnel de l'aspirine chez plus de 5000 patients diabétiques déjà traités par simvastatine.²³ L'étude ASCEND, débutée en 2005, évaluera la survenue des événements cardiovasculaires chez plus de 10000 patients diabétiques randomisés à un traitement d'aspirine 100 mg et/ou acides gras oméga 3 contre placebo.²⁴

CONCLUSION

La plupart des sociétés recommandent la prescription d'aspirine pour la prévention primaire des événements cardiovasculaires chez les patients diabétiques, se basant sur des études menées sur des populations plus générales. Si l'effet bénéfique de l'aspirine est clairement démontré en prévention secondaire et chez les patients à haut risque, sa prescription à tous les patients diabétiques ne semble pas justifiée sur la base des études actuelles et est associée à des complications hémorragiques bien établies. Dans l'attente des données de plusieurs études en cours, la prise en charge des patients diabétiques reste globale et doit mettre l'accent sur le contrôle des autres facteurs de risque comme la tension artérielle et la dyslipidémie. ■

Implications pratiques

- Les patients diabétiques présentent de nombreuses anomalies de l'agrégation plaquettaire, qui favorisent les complications macrovasculaires et expliquent une moins bonne réponse à l'aspirine
- La prescription d'aspirine à tout patient diabétique n'est pas justifiée sur les bases des études actuelles et est associée à des complications hémorragiques bien établies
- Même chez le patient diabétique, la prescription d'aspirine en prévention primaire doit intégrer le profil de risque global et la motivation du patient
- Le rôle particulier des autres anti-agrégants plaquetitaires, en prévention primaire, est encore à déterminer

Bibliographie

- 1 Fondation suisse de cardiologie. Chiffres et données sur les maladies cardiovasculaires en Suisse. Edition 2004.
- 2 Haffner SM, Lehto S, Rönömaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339:229-34.
- 3 Fox CS, Coady S, Sorlie PD, et al. Increasing car-



di cardiovascular disease burden due to diabetes mellitus. The Framingham heart study. *Circulation* 2007;115:1544-50.

4 Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71-86.

5 * American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2009. *Diabetes Care* 2009;32 (Suppl. 1):S13-S61.

6 Diabetes Australia guideline development consortium, National medical research council. Evidence based guidelines for the management of type 2 diabetes mellitus: Part 5, Prevention and detection of macrovascular disease in type 2 diabetes. Sydney, Australia: Australian Centre for Diabetes Strategies, 2005.

7 Société suisse d'endocrinologie et diabétologie. Prévention et dépistage de la maladie coronarienne chez le patient diabétique. *Bull Med Suisses* 2000;81:2596-600.

8 Hayden M, Pignone M, Phillips C, Mulrow C. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: A summary of the evidence for the U.S. preventive services task force. *Ann Intern Med* 2002;136:161-72.

9 Bartolucci AA, Howard G. Meta-analysis of data from the six primary prevention trials of cardiovascular events using aspirin. *Am J Cardiol* 2006;98:746-50.

10 * Antithrombotic Trialists' (ATT) collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: Collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009;373:1849-60.

11 * Rodondi N, Cornuz J. Place de l'aspirine en prévention primaire des maladies cardiovasculaires. *Rev Med Suisse* 2006;56:646-51.

12 Sacco M, Pellegrini F, Roncaglioni M, et al. Primary prevention of cardiovascular events with low-dose aspirin and vitamin E in type 2 diabetic patients. Results of the Primary Prevention Project (PPP) trial. *Diabetes Care* 2003;26:3264-72.

13 ETDRS investigators. Aspirin effects on mortality and morbidity in patients with diabetes mellitus. *JAMA* 1992;268:1292-300.

14 Ogawa H, Nakayama M, Morimoto T, et al. Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes. A randomized controlled trial. *JAMA* 2008;300:2134-41.

15 Belch J, MacCuish A, Campbell I, et al. The Prevention Of Progression of Arterial Disease And Diabetes (POPADAD) trial: Factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ* 2008;337:a1840.

16 Vinik AI, Erbas T, Park TS, Nolan R, Pittenger GL. Platelet dysfunction in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001;24:1476-85.

17 ** Angiolillo DJ. Antiplatelet therapy in diabetes: Efficacy and limitations of current treatment strategies and future directions. *Diabetes Care* 2009;32:531-40.

18 The ADVANCE collaborative group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-72.

19 The action to control cardiovascular risk in diabetes study group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545-59.

20 Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;369:129-39.

21 Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: Principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998;351:1755-62.

22 Albert MA, Danielson E, Rifai N, et al. Effect of statin therapy on C-reactive protein levels: The Pravastatin Inflammation/CRP Evaluation (PRINCE): A randomized trial and cohort study. *JAMA* 2001;286:64-70.

23 De Beradis G, Sacco M, Evangelista V, et al. Aspirin and Simvastatin Combination for Cardiovascular Events Prevention Trial in Diabetes (ACCEPT-D): Design of a randomized study of the efficacy of low-dose aspirin in the prevention of cardiovascular events in subjects with diabetes mellitus treated with statins. *Trials* 2007; 8:21-9.

24 A Study of Cardiovascular Events in Diabetes. ISRCTN60635500.

*** à lire**
**** à lire absolument**